

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Berg

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchungen der für die Tiefenhirnstimulation  
relevanten Netzwerke bei Patienten mit Idiopathischem  
Parkinson Syndrom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**JULIA MUNZ**

aus Backnang

Kiel 2016

1. Berichterstatter:	PD. Dr. Sergiu Groppa
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Daniela Berg
Tag der mündlichen Prüfung:	14.12.2017
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	14.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Morbus Parkinson .....	2
1.1.1 Definition .....	2
1.1.2 Diagnostik .....	2
1.1.3 Pathologie .....	2
1.1.4 Therapie .....	3
1.2 Grundlagen und Anwendung der Diffusion-Tensor-Bildgebung (DTI) .....	3
1.3 Basalganglien- und Basalganglien-Kortex-Verbindungen .....	4
1.4 Ziele und Hypothesen .....	5
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>7</b>
2.1 Stichprobenumfang .....	7
2.2 Chirurgischer Eingriff und Stimulationsparameter .....	7
2.3 MRT-Datenakquise .....	8
2.4 Begrenzung der Kontaktpositionen und kontaktspezifischen Masken .....	8
2.5 VTA-Methoden .....	10
2.6 Analyse der DTI-Aufnahmen .....	11
2.7 Probabilistische Traktographie .....	11
2.7.1 Experiment 1 .....	11
2.7.2 Experiment 2 .....	12
2.7.3 Experiment 3 .....	13
2.7.4 Experiment 4 .....	13
2.7.5 Experiment 5 .....	14
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
3.1 Experiment 1 .....	15
3.2 Experiment 2 .....	16

3.3	Experiment 3.....	17
3.4	Experiment 4.....	18
3.5	Experiment 5.....	18
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>20</b>
4.1	Probabilistische Traktographie .....	20
4.2	Kortikale Dicke und klinische Auswirkung.....	23
4.3	Die Rolle des Kortikospinaltrakts.....	23
4.4	Volumetrische Daten und Diffusionsparameter.....	24
<b>5.</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>25</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>26</b>
6.1	Zusammenfassung auf Deutsch.....	26
6.2	Summary.....	27
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>29</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>VII</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>VIII</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Elektrodenpositionen und Berechnung des Bahnverlaufs .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Korrelationsanalysen der Konnektivitätsverhältnisse von SMA (A) und M1 (B) zur Stimulationsintensität im aktiven Kontakt.....	15
<b>Abbildung 3:</b> Konnektivitätsanalysen entlang kortikaler Masken .....	16
<b>Abbildung 4:</b> VTA-Methode. A. Postoperative T1-Bilder mit den VTA-Masken (rot). B. Probabilistische Traktographieergebnisse mit schematischer Präsentation des binären Trakts von VTA zu kortikalen Regionen. Farbiger Balken: Konnektivitätswerte repräsentieren die Anzahl der Subjekte mit positiven Voxel. ....	17
<b>Abbildung 5:</b> Probabilistische Traktographie Ergebnisse .....	18
<b>Abbildung 6:</b> Korrelationsanalyse der kortikalen Dicke und der Quotienten von post- zu präoperativen UPDRS-Punkten (qUPDRS) .....	19

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische Daten .....	7
--	---

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Axiale Diffusivität
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
BG	Basalganglien
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
ET	Essentieller Tremor
FA	Fraktionelle Anisotropie
GPe	Globus Pallidus externus
GPi	Globus Pallidus internus
H&Y	Hoehn und Yahr
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
M1	Primärer Motorkortex
MD	Mittlere Diffusivität
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NW	Nebenwirkung
PMd	Primärer Motorkortex dorsal
PMv	Primärer Motorkortex ventral
PS	Parkinson-Syndrom
RD	Radiale Diffusivität
ROI	Room of interest (Interessensbereich)
SMA	Supplementär-motorischer Kortex
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Nucleus Subthalamicus
THS	Tiefenhirnstimulation
VTA	Volume of tissue activated (Gewebeaktivierung)

## 1. Einleitung und Fragestellung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist in Deutschland eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder (1). Neurodegenerative Erkrankungen haben durch den Einsatz der Tiefenhirnstimulation (THS) in Bezug auf ihren klinischen Verlauf und ihre Behandlungsmöglichkeiten eine besonders positive Entwicklung erfahren. Die THS des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit IPS (2-5). Die Auswirkungen auf die motorischen Hauptsymptome Rigor, Tremor und Bradykinesie sind eindeutig. Darüber hinaus optimiert die THS die nicht-motorischen Symptome der Erkrankung möglicherweise durch die Verbesserung der neuronalen Netzwerkfunktionalität (6, 7). Trotz der klinischen Erfolge der THS sind deren Wirkmechanismen auf lokaler und systemischer Ebene noch nicht vollständig geklärt (8). Es wird von einer komplexen Regulierung der Basalganglien-Kortex-Schleifen ausgegangen (7, 8). Frühe Studien belegen, dass die hochfrequente Tiefenhirnstimulation die neuronale Aktivität innerhalb des STN moduliert (9, 10). Die THS verändert vermutlich nicht nur die neuronale Aktivität im STN, sondern erreicht darüber hinaus umgebende Strukturen wie Faserstränge zum Globus Pallidus internus (GPI), zu der Substantia nigra pars compacta (SNc) und kortikale Afferenzen zum STN (7, 11). Studien bestätigten die Existenz von sogenannten hyperdirekten, kortikalen STN-Projektionen (12-14). Hierbei handelt es sich um Verbindungen, die das Striatum umgehen und direkt die Kerngebiete erreichen. Genau diese Leitungsbahnen könnten für die Effekte der THS von Bedeutung sein (12, 13, 15). Das Verständnis der lokalen und systemischen Eigenschaften, zusammen mit der genauen Beschreibung des vollständig neuronal stimulierten Netzwerkes, würde unsere zukünftigen therapeutischen Strategien voranbringen. Effizienz und Zuverlässigkeit der Tiefenhirnstimulation könnten durch Verfeinerung der Zielbestimmung verbessert werden. Des Weiteren könnte die präoperative Operationsplanung präzisiert werden. Ebenfalls wäre eine Reduzierung von auftretenden Nebenwirkungen möglich.

## **1.1 Morbus Parkinson**

### **1.1.1 Definition**

Das Krankheitsbild wurde 1817 erstmals von dem englischen Arzt James Parkinson (1755 – 1824) in „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieben, wodurch es seinen Namen erhielt (16). Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung mit progredientem Verlauf. Kennzeichnend ist der Verlust der Dopamin produzierenden Neuronen der Substantia nigra pars compacta des Mittelhirns und der daraus resultierenden Symptomtrias Rigor, Tremor und Akinese. Das IPS (ca. 75 % aller Parkinson Syndrome (PS)) wird je nach Symptomatik in weitere Subtypen unterteilt. Beim akinetisch-rigiden Typ dominieren die Akinese und der Rigor, während beim Tremor dominanten Typ der Tremor im Vordergrund steht. Es wurden auch Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische PS) beschrieben.

### **1.1.2 Diagnostik**

Die United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank publizierte 1992 einen Kriterienkatalog zur sicheren Diagnosestellung des IPS, welcher bis heute Gültigkeit besitzt (17). Das IPS wird in mehreren Schritten diagnostiziert. Der erste Schritt ist der Nachweis eines PS durch das Vorliegen einer Bradykinesie bei willkürlichen Bewegungen und mindestens eines der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese. Die klinische Beurteilung der Patienten erfolgt anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS Teil III. Diese Skala ermöglicht neben einer aktuellen Einschätzung des Schweregrads auch die Verlaufsbeobachtung. Mit der Skala nach Hoehn und Yahr (H&Y) lassen sich die klinische Ausprägung und der klinische Verlauf ermitteln (18).

### **1.1.3 Pathologie**

Das IPS ist durch die progrediente Degeneration dopaminerger Neuronen in der SNc der Basalganglien charakterisiert. Bis heute sind die Ursachen für das IPS ungeklärt und es wird eine multifaktorielle Genese angenommen (19). Durch die Degeneration entsteht ein Mangel an Dopamin im Striatum, der folglich für die motorischen Symptome des IPS verantwortlich ist (20). Erst wenn ca. 60 % aller Dopamin produzierenden Zellen degeneriert sind, setzt die typische Parkinson-Symptomatik ein (21, 22). Durch Degeneration weiterer Kerngebiete kommt es zum Ungleichgewicht der serotonergen, noradrenergen und cholinergen Neurotransmittersysteme, wodurch nicht-motorische Symptome verursacht werden. Eine weitere Pathomorphologie beim IPS ist das Vorkommen von Lewy-Körperchen in der Substantia nigra, die im weiteren Krankheitsverlauf auch in kortikalen Regionen nachzuweisen sind (23).



### 1.1.4 Therapie

L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer ist zugleich Standard und effektivste pharmakologische Therapie (24, 25). Der Krankheitsprogress wird durch L-Dopa nicht verzögert. Dennoch ist die Lebenserwartung unter L-Dopa deutlich gestiegen. Der Grund ist die Vermeidung krankheitsbedingter motorischer Komplikationen wie zum Beispiel Stürze. Die THS hat sich in den letzten Jahren beim Einsatz von Bewegungsstörungen etabliert. Hier werden Elektroden stereotaktisch meist in den STN implantiert, seltener in den Globus pallidus internus (GPI) und in den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (26). Die Elektroden werden mit einem subkutan implantierten Stimulator verbunden (27). Zahlreiche Studien zeigen die Effektivität der THS (2, 4). Positive Effekte wurden bezüglich der Off-Symptomatik offensichtlich: verminderte Wirkungsfluktuationen, Reduktion der L-Dopa-Dosis und L-Dopa-Nebenwirkungen wie z. B. Dyskinesien (28). Unter OFF-Symptomatik versteht man den Zeitraum, in dem L-Dopa nicht oder nur wenig wirksam ist und Symptome auftreten. Dies kann zu plötzlicher Unbeweglichkeit (Akinesie) bis zu völliger Erstarrung (Freezing) führen. Drei aktuelle Studien weisen nach, dass eine THS bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und L-Dopa-Wirkfluktuationen sowohl die Lebensqualität als auch die Motorik verbessert, wenn das medikamentöse Therapieregime ausgeschöpft ist (2, 29, 30). Hierzu zählen eine Verbesserung der Mobilität, der alltäglichen Aktivitäten und der körperlichen Beschwerden.

## 1.2 Grundlagen und Anwendung der Diffusion-Tensor-Bildgebung (DTI)

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) liefert wertvolle Informationen über anatomische Verbindungen, neuronale Netzwerkabbildungen und Mikrostrukturen vom Gewebe des intakten menschlichen Gehirns (31). Aus Sicherheitsgründen ist der Gebrauch von hoch magnetischen Feldern bei Patienten mit THS-Elektroden eingeschränkt. In unserer Studie überwinden wir diese Einschränkung durch Aufnahmen von hochauflösenden Magnetresonanztomographiebildern (MRT) präoperativ und bestimmen die anatomische Lage der Elektrode durch niedrigauflösende postoperative MR-Bilder. Um Diffusionsprozesse abbilden zu können, werden Diffusionsgradienten im MRT gemessen. Ein richtungsabhängiger Magnetfeld-Gradient wird mehrmals kurzzeitig in eine Spin-Echo-Sequenz geschaltet. Daraus resultiert eine Diffusionsbewegung, die sich in einer Signalabschwächung kenntlich macht. Diffusion ist ein dreidimensionaler Prozess. Im biologischen System wird die Diffusionsbewegung durch zelluläre und mikrostrukturelle Komponenten eingeschränkt. Dies wird als anisotrope Diffusion bezeichnet, da die Diffusion nicht in alle Richtungen gleich stark ist (31, 32). Die weiße Substanz im Gehirn besteht zu

großen Teilen aus Axonen von Nervenfaserbündeln. Dies führt dazu, dass sich die Wassermoleküle entlang dieser Fasern freier bewegen können und hier die Diffusionsbewegung stärker stattfinden kann als die Diffusion quer zur Faser, wo sie durch das Axon und die Myelinscheide begrenzt wird. DTI nutzt diese Eigenschaft aus, um Informationen über die Gewebeeigenschaften zu ermitteln. Aufgrund der dreidimensionalen Diffusion werden mindestens sechs verschiedene Gradientenrichtungen im Raum gewählt, um genaue Informationen über die Mobilität der Wasserstoffmoleküle zu erhalten. Daraus ergibt sich für jedes untersuchte Voxel ein bestimmtes Diffusionsprofil, welches anhand eines Ellipsoidmodells veranschaulicht werden kann. Durch den Tensor zweiter Ordnung kann das Diffusionsellipsoid genau beschrieben werden. Für die Berechnung der Diffusionsparameter werden die Richtungen der drei Hauptachsen (Eigenwerte  $v_1$  bis  $v_3$ ) und deren Vektoren ( $\lambda_1$  bis  $\lambda_3$ ) sowie die Hauptdiffusionsstärke aus der Matrix bestimmt. Bei den Diffusionsparametern handelt es sich um die fraktionelle Anisotropie (FA), die axiale Diffusivität (AD), die radiale Diffusivität (RD) und um die mittlere Diffusivität (MD). Die FA beschreibt das Ausmaß der anisotropen Diffusion im Verhältnis zur Gesamtdiffusion des Ellipsoids und gilt gleichzeitig als Parameter der Integrität der Faserbündel (33). AD entspricht dem größten Eigenwert  $\lambda_1$  des Diffusionsellipsoids und lässt folglich die Annahme zu, den Verlauf der Nervenfaser bzw. die Diffusion entlang des Nervenfaserbündels zu spiegeln (34). RD bezeichnet den Mittelwert der beiden Eigenwerte  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ . Er steht für die Diffusion quer zum Nervenfaserbündel. Als Mittelwert aller drei Eigenwerte wird die MD definiert. Demzufolge ist es möglich, durch die Errechnung der Diffusionstensoren den Verlauf der Nervenfaserbündel in der weißen Substanz, in jedem Bildelement, zu rekonstruieren. Dieser Prozess wird als Fiber-Tracking bezeichnet (35).

### 1.3 Basalganglien- und Basalganglien-Kortex-Verbindungen

Die Basalganglien (BG) werden als subkortikal gelegenes graues Kernmassengebiet innerhalb der weißen Substanz im Telenzephalon zusammengefasst. Die BG sind sowohl an motorischem, kognitivem und affektivem Verhalten beteiligt. Sie bestehen aus vier miteinander verbundenen Nuclei: dem Striatum, bestehend aus Ncl. caudatus und dem Putamen, dem Globus Pallidus internus (GPi) und externus (GPe), der SNc und Substantia nigra pars reticularis (SNr) und dem Ncl. subthalamicus (36). Die klassischen Theorien besagen, dass es zwei Wege durch die Basalganglien gibt, den direkten und den indirekten Weg. Kortikale Informationen werden durch den direkten und indirekten Weg zu den Ausgangsstrukturen der Basalganglien, dem GPe und der SNr, geleitet. Die Neuronen des GPe und der SNr projizieren dann in den ventralen Thalamus, der dann zurück in den frontalen Kortex und in das Striatum projiziert. Beim direkten Weg werden die Neuronen über

D1- Rezeptoren erregt und wirken über Projektionsneuronen hemmend vom Striatum auf den GPi. Dadurch entfällt die hemmende Wirkung des GPi auf den ventro-anteriore und ventro-lateralen Thalamus, sodass es zu einer Aktivierung des Thalamus kommt, welcher in die kortikalen Assoziationsgebiete projiziert. Beim indirekten Weg hemmt das Striatum über Projektionsneurone den Globus Pallidus externus (GPe). Dadurch entfällt die hemmende Wirkung des GPe auf den Nucleus subthalamicus, sodass der GPi durch den STN aktiviert wird. Darüber hinaus gibt es direkte Verbindungen vom Striatum zum STN, welche die Ausgangskerne erregen, die wiederum hemmend auf den Thalamus und die Projektionsgebiete des Kortex wirken. Des Weiteren gibt es sogenannte hyperdirekte, kortikale THS-Verbindungen, welche das Striatum umgehen und direkt die Kerngebiete erreichen. Die enge Korrelation zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex werden als Basalganglien-Kortex-Schleifen bezeichnet. Es können fünf basalganglionäre-thalamokortikale Schleifen unterschieden werden: die motorische, die okulomotorische, zwei assoziative und eine limbische Schleife (37, 38). Ihre Bezeichnung erhalten sie nach ihrem kortikalen Assoziationsgebiet. Beim IPS kommt es durch die bereits beschriebene Degeneration von dopaminergen Zellen im nigrostriatalen System zu einem Ungleichgewicht zwischen dem direkten und indirekten Weg zugunsten des indirekten Weges. Daraus resultieren die Bradykinese und Rigorphänomene.

### 1.4 Ziele und Hypothesen

Hier analysieren wir die Verbindungen der Elektrodenregionen mittels DTI und probabilistischer Traktographie. Dafür fokussieren wir uns auf kortikale und subkortikale Projektionen zu der Elektrodenregion, die möglicherweise am klinischen Effekt der Tiefenhirnstimulation im Nucleus Subthalamicus beteiligt sind (7, 8). Unsere Hypothese lautet, dass diese Verbindungen eine wichtige Rolle bei der THS spielen und deren charakteristische Eigenschaften entscheidend für den klinischen Erfolg und für die Stimulationsparameter sind. Aus der DTI können Informationen über Diffusionsprofile (Richtung und Ausmaß der Diffusion) gewonnen werden, um dann Rückschlüsse auf die Mikrostruktur der beteiligten anatomischen Strukturen zu ziehen, die für die Wirkung der THS in Frage kommen. Das Ziel unserer Arbeit war es, insbesondere Konnektivitätskarten der Leitungsbahnen von verschiedenen anatomischen Strukturen zu den Regionen der aktiven Elektroden zu berechnen. Kortikale Strukturen wie der primäre Motorkortex [M1], dorsaler [PMd] und ventraler prämotorischer Kortex [PMv], supplementär-motorischer Kortex [SMA] oder subkortikale Strukturen ([GPi] und [GPe]) wurden als anatomische Regionen für die Generierung der Konnektivitätskarten ausgewählt. Darüber hinaus rekonstruieren wir die Bahnen von Grund auf, direkt repräsentiert durch die aktiven Elektroden und das Volumen

der Gewebeaktivierung (VTA), zielgerichtet von den patienten-spezifischen Rechnungsmodellen (39). Wir betrachten die Konnektivitätswerte als mögliche Prädiktoren, welche mit den klinischen Ergebnisparametern wie UPDRS und Stimulationsparameter korrelieren, um ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Ferner stellen wir die Hypothese auf, dass die Eigenschaften der grauen Substanz, in den Regionen der aktiven STN-THS-Elektroden, mit den postoperativen klinischen Erfolgen oder den Stimulationsparametern korrelieren. Dafür haben wir sowohl quantitative Messungen der fraktionellen Anisotropie (FA), der mittleren Diffusionsfähigkeit (MD) vorgenommen als auch die axiale und radiale Diffusionen und die Faserausrichtung, die Wahrscheinlichkeit der Haupt-(f1) und Neben-(f2) Faserrichtung berechnet. Diese Messungen charakterisieren die regionalen Eigenschaften von Wasserdiffusion und sind sensibel gegenüber dem Myelinisierungsgrad (FA, MD und radiale Diffusionsvermögen), der axonalen Dichte, extrazellulären Flüssigkeit (FA und axiale Diffusionsvermögen). Sie können komplexe anatomische Strukturen beschreiben, zum Beispiel kreuzende neuronale Bahnverbindungen (40, 41). Messungen der kortikalen Dicke wurden in unserer Studie durchgeführt, um das motorisch kortikale Netzwerk zu charakterisieren. Diese reproduzieren die kortikale Morphologie, reflektieren Größe, Dichte und Anordnung der Neuronen und lassen in Bezug auf mikrostrukturelle Integrität und kortikale Konnektivität Rückschlüsse ziehen (42, 43). Unser Ziel war es, spezifische Muster der Integrität der grauen Substanz aufzuzeigen, welche das klinische Ergebnis voraussagen könnten. Die vorgeschlagene volumetrische Analyse beschreibt die subkortikalen Strukturen, welche möglicherweise an den systemischen Effekten der THS beteiligt sind. Wir analysierten die volumetrischen Daten der automatisch erzeugten Masken vom Thalamus, Ncl. caudatus, Putamen und Pallidum. Unsere synergetische Beschreibung der Konnektivität und der mikrostrukturellen Eigenschaften der möglichen subkortikalen und kortikalen Ziele erlaubt uns eine einheitliche systemische Sicht auf die Mechanismen der THS und erschließt modulierte Strukturen und Netzwerke.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Stichprobenumfang

Fünfzehn Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, ohne Demenz, ausgewählt für die THS-Therapie, wurden in diese Studie aufgenommen (11 Männer, Alter 63,3+/-8,2, Hoehn und Yahr 3,5+/-0,8). Nach einer klinischen und neuropsychologischen Beurteilung erhielten alle Patienten bilaterale STN-Elektroden. Die äquivalente Levodopa-Tagesdosis wurde errechnet. Detaillierte demographische und klinische Daten werden in Tabelle 1 aufgeführt. Die klinische Untersuchung für unsere Studie fand mindestens drei Monate nach der Operation statt. Die Untersucher waren hinsichtlich der Absichten und der Ziele der Studie verblindet. Die UPDRS III Werte im OFF-Zustand der Medikamente wurden als Parameter für das klinische Ansprechen auf die Stimulation ausgewählt und in weitere Analysen einbezogen. Der ON-Stimulationszustand postoperativ wurde genutzt, um den Quotienten zu den präoperativen UPDRS III Werten im Medikamentenzustand ON zu berechnen.

**Tabelle 1:** Demographische Daten

	<b>n ± SD</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	63,3 ± 8,2
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	13,6 ± 6,5
<b>Präoperativ Hoehn–Yahr OFF Med</b>	3,5 ± 0,8
<b>Präoperativ Hoehn–Yahr ON Med</b>	2,5 ± 0,4
<b>Postoperative Hoehn–Yahr</b>	2,3 ± 0,6
<b>Präoperative Levodopadosis oder Äquivalent (mg/Tag)</b>	827 ± 397,0
<b>Postoperative Levodopadosis oder Äquivalent (mg/Tag)</b>	335 ± 202,6
<b>Präoperative UPDRS III OFF Med</b>	34 ± 8,4
<b>Präoperative UPDRS III ON Med</b>	17,4 ± 9,7
<b>Postoperative UPDRS III ON Med ON Stim</b>	16,5 ± 9,1

### 2.2 Chirurgischer Eingriff und Stimulationsparameter

Der chirurgische Eingriff wurde bereits zuvor im Detail beschrieben (44, 45). Die Tiefenhirnstimulation wurde durch stereotaktische MRT und mikroelektronische Aufzeichnungen oder durch eine Kombination dieser Techniken geplant. Die permanente Elektrode (Model 3389 DBS, Medtronic) und die Pulsgeneratoren (Activa Medtronic, biphasische Stimulation) wurden implantiert. Die optimalen Stimulationseinstellungen und Antiparkinsonmedikamente wurden postoperativ, entsprechend den klinischen Reaktionen,

stufenweise angepasst. Die Pulseinstellung war 60  $\mu$ sec in der Dauer von 130 Hz, mit der Spannung angepasst an den individuellen Patienten. Die Anpassung der Stimulation wurde durch Ärzte vorgenommen, welche nicht über die Hypothesen und Ziele der Studie informiert waren. Wir nahmen die Stimulationsintensität der aktiven Elektrode auf, welche in Millivolt ausgedrückt wird.

### 2.3 MRT-Datenakquise

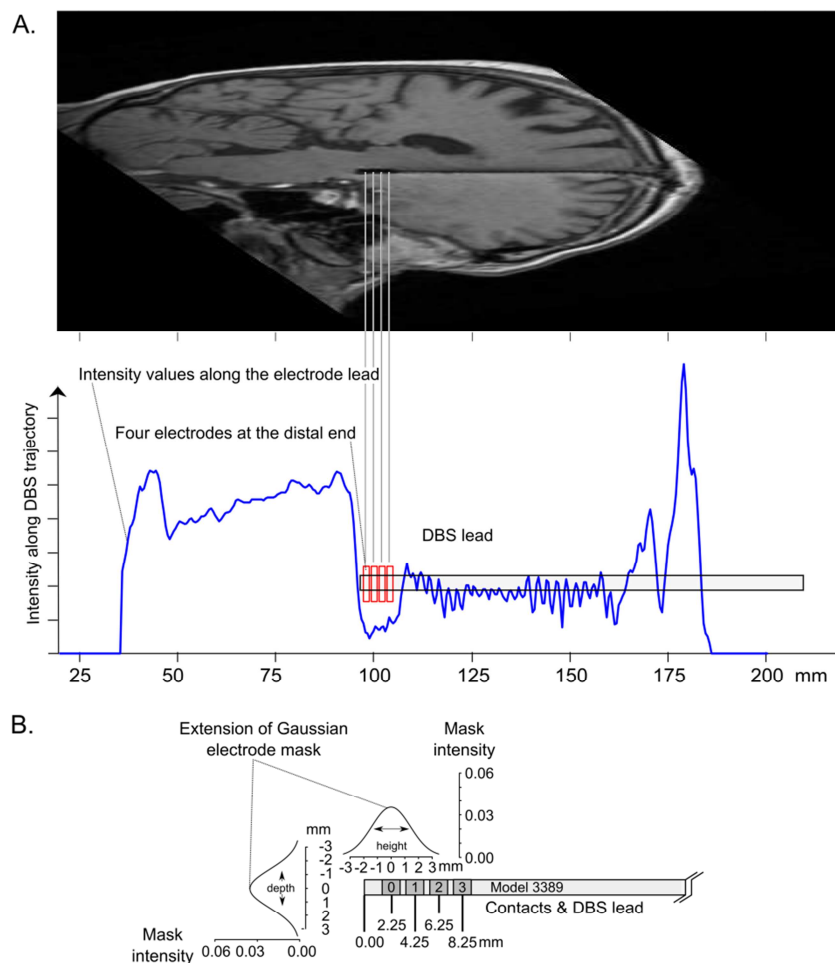
Alle Patienten unterzogen sich präoperativ einer hochauflösenden MRT, durchgeführt in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) unter Verwendung einer 8-Kanal SENSE Kopfspule. Wir gewannen diffusions-sensible MR-Bilder des gesamten Gehirns mit einer 2 mm isometrischen Voxel-Auflösung, ein Messfeld abdeckend von 224 x 224 mm. DTI beinhaltete drei Aufnahmen unter Wirkung eines Gradientenfeldes von 32 Richtungen, plus fünf  $b_0$  Bilder für jede Aufnahme ( $b$  Wert 1000  $\text{s/mm}^2$ , TE = 59 ms, TR = 11855 ms, Fett Sättigung „ON“, 60 aufeinander folgende Schnitte). Darüber hinaus erhielten wir ein hoch auflösendes T1-gewichtetes Strukturbild des gesamten Gehirns unter Verwendung einer Standard MPRAGE-Sequenz (TR = 7.7 ms, TE = 3.6 ms, Flipwinkel =  $8^\circ$ ). Der T1-Scan bestand aus 160 aufeinander folgenden sagittalen Schnitten mit 1 mm isometrischem Voxel und einem Messfeld von 240 x 240 mm. Am ersten postoperativen Tag wurde eine weitere Aufnahme mit einem 1,5 T-Scanner (Philips Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einem Scanprotokoll durchgeführt, bestehend aus einem T1-gewichteten Strukturbild des gesamten Gehirns unter Verwendung einer Standard MPRAGE-Sequenz (TR = 10,7 ms, TE = 1.96 ms, Flipwinkel =  $8^\circ$ ). Der Strukturscan des Gehirns bestand aus 160 aufeinander folgenden koronalen Schnitten mit 2 mm isovolumetrischer Voxelgröße und einem Messfeld von 256 x 256 mm. Des Weiteren wurden niedrig auflösende FAST, FLAIR und DWI Sequenzen aufgenommen, um postoperative Komplikationen auszuschließen. Alle Patienten tolerierten die MRT-Aufnahmen ohne größere Nebenwirkungen.

### 2.4 Begrenzung der Kontaktpositionen und kontaktspezifischen Masken

Die Positionen und der Bahnverlauf der Elektroden wurden gemeinsam mit der AG Bildgebung Neurologie durch folgende Schritte der Bildanalyse bestimmt:

Erster Schritt: Postoperative T1-Bilder wurden benutzt, um die Position der elektronischen Leitung aufzudecken. Die Leitung wurde mathematisch durch eine gerade Linie modelliert und die Position wurde entlang der elektrischen Bahnen durch eine bestimmte Menge von

manuell gesetzten 3D-Platzpunkten (Markierpunkte) festgelegt. Die Leitungsbahn wurde innerhalb der T1-gewichteten MRT-Bilder unter Verwendung aller drei Ansichten (sagittal, koronal, und transversal) bestimmt. Markierungen wurden an den Zielpunkten gesetzt, in der Nähe der Ausgangspunkte und zusätzlich annähernd gleichmäßig entlang des Bahnverlaufs der Artefakte. Schließlich wurde ein dreidimensionaler Optimierungsprozess der kleinsten Quadrate dafür genutzt, die exakte Position des Bahnverlaufs zu ermitteln. Basierend auf der optimierten leitenden Position, wurde das T1-Intensitätsprofil entlang des Bahnverlaufs extrahiert. Die Elektrodenkontaktpunkte wurden dann durch das manuelle Positionieren der vier Kontakte im Zentrum des Intensitätsabfalls, ersichtlich im extrahierten Intensitätsprofil (Abb. 1), bestimmt.



**Abbildung 1:** Elektrodenpositionen und Berechnung des Bahnverlaufs

A. Postoperative T1-Bilder mit dem Elektroden-Artefakt. Das Intensitätsprofil wurde entlang der Leitung Artefakt berechnet. Die Elektroden-Kontaktmaske wurde durch das manuelle

Positionieren der vier Kontakte im Zentrum des Intensitätsabfalls, sichtbar im extrahierten Intensitätsprofil, bestimmt.

B. Schematische Präsentation der Leitung mit den vier Kontakten und Maske der aktiven Elektrode (o) mit Intensitätswerten.

Zweiter Schritt: Geometrisch bestimmte Elektrodenkontaktpositionen wurden genutzt, um räumliche nach Gauß gewichtete Masken zu erstellen. 1. Entlang der Leitung, um die Kontaktdimensionen zu modellieren, welche durch die Erläuterung des Herstellers bekannt sind; 2. Für die zwei anderen orthogonalen Richtungen, um die Stimulationstiefe abzubilden. Wir beschränkten unsere Analyse auf eine weitere Maskenausdehnung: eine Gaußsche Form mit zwei Standardableitungen entlang der Leitung und zwei Standardableitungen in die Tiefe (entspricht einer isometrischen Maske mit 4,7 mm volle Breite bei halbem Maximum, entspricht einem Radius von 2.35 mm). Diese Volumina wurden unter Berücksichtigung existierender Literatur ausgewählt, welche attestiert, dass neurale Elemente bis zu einem Abstand von 2 mm von dem aktiven Kontakt durch die THS erregt werden können (46). Die erzeugten Gaußschen Masken wurden dann für weitere Analysen genutzt.

## 2.5 VTA-Methoden

Es wurden patientenspezifisch errechnete Modelle konstruiert, um das Volumen der Gewebeaktivierung (VTA) zu berechnen. Dafür wurden in jeder Hemisphäre für jeden Patienten klinisch ermittelte Stimulationseinstellungen benutzt (ein VTA pro THS-Leitung). Die Details dieser Modelle wurden durch vorausgehende Publikationen bereitgestellt (47, 48) und in Studien validiert, welche Modell-Vorhersagen mit messbaren Ergebnissen bei Parkinson-Patienten verglichen (39, 49, 50). Kurz gesagt, wir verwendeten prä- und postoperative Patientenbilder (MRT), um Elementmodelle der THS-Elektroden und das umgebende Gewebe zu konstruieren und um das elektrische Feld, welches während der THS produziert wird, vorherzusagen. Das Modell berücksichtigt sowohl Details wie zum Beispiel die Eigenschaften der Stimulationskurvenverläufe (Amplitude, Pulsbreite, Frequenz) als auch die Verkapselungsschicht, welche die Elektrode umgibt (eigenständig geschlussfolgert). Die resultierenden Voltwerte wurden angewandt, um die Populationen der axonalen Modelneurone zu vergrößern und um die Ausbreitung der VTA zu bestimmen, welche ein Indikator für die Ausbreitung der neuralen Aktivierung während der THS ist. Da nur von elf Patienten komplette Datensätze der Kurvenverläufe existierten, wurden VTAs für 22 aktive Elektroden berechnet und in die weiteren Analysen mit eingeschlossen. Diese Methode wurde genutzt, um eine zweite Definition des lokal stimulierten Volumens zu



erhalten und dadurch die assoziierten Fehler zu reduzieren. Darüber hinaus strebten wir die Charakterisierung der Stärke von kortikalen Verbindungen der Elektrodenregionen an.

### 2.6 Analyse der DTI-Aufnahmen

Die Bilddaten wurden in Nifti-Formate umgewandelt (dcm2nii, <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/>) und für weitere Analysen mit FSL bearbeitet (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Für Wirbelfeldkorrekturen und für weitere Analysen nutzten wir die Diffusions-Toolbox (Teil von FSL). Diese wurde für quantitative Messungen der regionalen Diffusion herangezogen, basierend auf einem Diffusions-Tensor-Modell, einschließlich fraktioneller Anisotropie, dem durchschnittlichen Diffusionsvermögen, axialen und radialen Diffusionsvermögen. Der erste Eigenwert ( $\lambda_1$ , im weiteren Verlauf axiale Diffusionsfähigkeit genannt) des Diffusionstensors wurde als direkter Marker der axialen Diffusionsfähigkeit genutzt. Das arithmetische Mittel der zweiten und dritten Eigenwerte ( $\lambda_2 \lambda_3$  MEAN, im weiteren Verlauf radiale Diffusionsfähigkeit genannt), vom Diffusions-Tensor-Modell abgeleitet, wurde verwendet, um das Ausmaß der Diffusion in die zwei radialen Richtungen senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung zu quantifizieren. Durch den Gebrauch von BEDPOSTX wurde das Vorkommen von Faserüberkreuzungen veranschlagt (implementiert in FSL) als auch die Wahrscheinlichkeit der Haupt- (f1) und Neben- (f2) Strangverbindung berechnet (51). Alle Bilder wurden angepasst und affin umgewandelt in stereotaktischen Raum MNI-152 (Montreal Neurological Institute). Der MNI-Atlas ist ein standardisiertes Modell des Gehirns.

### 2.7 Probabilistische Traktographie

Für die Definition der Zielareale erstellten wir Masken für kortikale Regionen von anatomischen Koordinaten, bekannt durch die Metaanalyse für fMRT-Aktivierungstudien (52). Die erstellten Masken hatten einen 5 mm Radius und waren auf folgende Koordinaten zentriert: M1 (-37 -21 58), PMd (-30 -4 58), PMv (-50 5 22) und SMA (-2 -7 55) (52, 53). Die Koordinaten wurden unter Verwendung des Statistikprogramms GingerALE (54) in MNI-Räume umgewandelt. Interessensbereiche (Region of interest (ROI)) von GPi und GPe wurden mit Hilfe des MNI-Atlas erstellt (55).

#### 2.7.1 Experiment 1

Das Ziel unserer Traktographieanalyse im ersten Experiment war, Voxel basierte Konnektivitätsverzeichniskarten in den Regionen der THS-Elektroden zu schaffen. Wir nutzten alle Voxel in den Basalganglien und in den Mittelhirnstrukturen, wie sie durch den MNI-Atlas erzeugt wurden, und definierten diese Region als Zielregion (56). Ein Multifasermodell wurde an die Diffusionsdaten in jedem Voxel angepasst, welches das

Nachverfolgen der Fasern an Überkreuzungen oder in komplexen Regionen ermöglichte (57, 58). Hier zogen wir 5000 Strömungslinienmuster, von unseren Seed-Voxeln ausgehend, um eine Schätzung der probabilistischen Aufzweigungen von jedem Seed-Voxel zu erhalten. Wenn diese Strömungslinien einen Voxel erreichen, in welchem mehr als eine Richtung geschätzt wird, folgen sie der Richtung, welche am nächsten zu der Richtung ist, an der die Strömungslinie ankommt. Erzeugte Trakte sind Volumina, worin Werte von jedem Voxel die Anzahl der Muster (oder Strömungslinien) repräsentieren, welche durch das Voxel passierten. Für die Traktographie wurde individuell bei den Probanden ein Schwellenwert erschaffen, um die unechten Verbindungen zu eliminieren. Auf diese Weise können nur Voxel inkludiert werden, welche mindestens zehn Prozent aller Strömungslinienmuster passierten (59). Die Wahrscheinlichkeit der Verbindung zur Zielmaske wurde durch die Proportion der Muster, welche jeden Voxel erreichten, erhalten. Die individuellen Karten wurden dann normiert, um eine probabilistische Karte der Trakte zu jedem Voxel der Zielregion, für jeden Trakt und jedes Gebiet zu produzieren. Diese Konnektivitätswerte wurden dann von der Gaußschen Maske extrahiert und weiteren Analysen zugeführt. Die Korrelationsanalyse fand unter der Anwendung von SPSS Software (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statt. Um die statistische Kraft der Datenanalyse zu verbessern, fügten wir die Daten beider Seiten zusammen. Stimulationsintensitätsamplituden und der Quotient der post- zu prä-operativen UPDRS III (qUPDRS) wurden weiteren Analysen vorgestellt. Für die klinischen Ergebnisuntersuchungen wurden T-Tests berechnet. Unter Verwendung der extrahierten Konnektivitätswerte für die probabilistischen Karten konstruierten wir im Experiment 1 eine separate Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die THS- Intensitätsdaten mit den within-subject Faktoren „Ziel“ (6 Levels: GPe, GPi, SMA, M1, PMd, PMv) und einem kontinuierlichen Prädiktor „THS Intensität“. Eine zweite ANCOVA mit denselben within-subject Faktoren „Ziel“, aber mit dem kontinuierlichen Prädiktor „qUPDRS“ wurde konstruiert, um die korrelative Analyse der Konnektivität und des klinischen Ergebnisses zu erschließen.

### 2.7.2 Experiment 2

In der VTA-Methode führten wir zwei verschiedene probabilistische Traktographien durch. Erst starteten wir das Multi-Trakt-Modell, beginnend an den VTA-Masken (22 Elektroden von 11 Patienten), um durch das gesamte Gehirn Strömungslinienmuster zu vervielfältigen und um die Verzweigungen der Verbindungen zu schätzen. Als Zweites benutzten wir die Gaußschen ROIs (dieselben 22 Elektroden), so wie sie im Experiment 1 erzeugt wurden, und starteten mehrere Strömungslinienverläufe durch das gesamte Gehirn. Dieselben Schwellenwert-Kriterien wie oben wurden für beide angestrebten Läufe angewandt, welche dann zweigeteilt und summiert wurden (51). Die Daten der linken und rechten Seite wurden

für jeden Trakt vereint. Wir führten eine T-Statistik mit einer Cluster-Korrektur (familywise error, FEW bei  $p < 0,05$ ) für wiederholte Vergleiche durch, um den Unterschied zwischen VTA und den durch Gaußschen ROIs geschaffenen Trakten zu testen. Darüber hinaus wurden die Mittelwerte von jedem Voxel der kortikalen ROIs (M1, SMA, PMd und PMv) durch die VTA-Methode hergestellt, extrahiert und unter den analysierten, kortikalen Regionen verglichen. Für die VTA-Methode (Experiment 2) stellten wir zuerst die Trakte einander gegenüber, welche durch VTA- und Gaußsche Masken erzeugt wurden. Für statistische Analysen wurde das „randomise“ Skript, eingeschlossen im FSL Software Paket 4.1, angewandt, um eine permutations-basierte Cluster-Masse-Schwellenwert-Statistik zu erreichen (60). Cluster wurden in der rohen T-Statistik-Karte einem Schwellenwert bei  $p < 0,05$  unterstellt (familywise error, FWE). Als Zweites extrahierten wir die gemittelten Voxelwerte der kortikalen ROIs für die VTA-generierten Trakte und entwarfen eine ANCOVA-Analyse mit dem within-subject Faktor „kortikaler ROI“ (4 levels: SMA, M1, PMd, PMv) und wendeten post-hoc t-Tests unter den Werten an.

Im Experiment 2a wurde eine separate Analyse der Zusammenhänge von THS-Stimulationsintensitätsdaten mit den Werten der Konnektivitätsfaktoren (GPe, GPi, SMA, M1, PMd, PMv), Prädiktor „THS Intensität“ und „qUPDRS“ mit den Konnektivitätswerten vorgenommen.

### 2.7.3 Experiment 3

Das Ziel der Traktographieanalyse in Experiment drei war, Voxel basierte Konnektivitätsverzeichniskarten zu schaffen und die kortikalen Verbindungen zu den Elektrodenregionen des Kortikospinaltrakts abzugrenzen. Deshalb erstellten wir eine probabilistische Karte der Elektrodenregionen des Kortikospinaltrakts. Der analysierte Trakt startete auch von der M1-Maske (vergleiche Experiment 1), allerdings passierte er eine Verknüpfungsmaske der ipsilateralen zerebralen Pedunkulusregion und Capsula interna (61, 62). Die Konnektivitätswerte der Elektrodenregionen wurden dann, wie oben beschrieben, extrahiert. Im dritten Experiment berechneten wir zwei einzelne lineare Regressionsanalysen mit den Konnektivitätsdaten des Kortikospinaltrakts und „THS Intensität“ und „qUPDRS“-Werten.

### 2.7.4 Experiment 4

Im vierten Experiment extrahierten wir von der Gaußschen Maske die FA, MD, axiale und radiale Diffusionsfähigkeitswerte zusammen mit der f1 und f2 (Wahrscheinlichkeit der Haupt- und Neben-Faserrichtung) und inkludierten diese Werte zu weiteren Analysen. Für die Analysen der Diffusionsparameter entwarfen wir zwei ANCOVAs, erst mit dem

kontinuierlichen Prädiktor „DBS Intensität“ und danach mit „qUPDRS“ und den within-subject Faktoren „Diffusionsparameter“ (6 Levels: FA, MD, axiale und radiale Diffusivität, f1, f2).

### 2.7.5 Experiment 5

Im fünften Experiment führten wir Analysen zur Messung der kortikalen Dicke durch. Die Konstruktion der kortikalen Oberfläche basierte auf 3D T1-Bildern unter der Benutzung von Freesurfer Version 4.5 (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Die detaillierte Vorgehensweise der Oberflächenrekonstruktion wurde bereits in vorangegangenen Studien beschrieben und validiert (43, 63). Für jeden Probanden wurde auf einem gleichmäßigen Raster mit 1 mm Abstand quer über beide kortikalen Hemisphären die Dicke der kortikalen Schleife berechnet. Die Dicke ist definiert durch den kürzesten Abstand zwischen den grauen/weißen und den Pia mater Oberflächenmodellen (43). Alle Bilder wurden einer gemeinsamen Oberflächenvorlage unter der Verwendung einer hoch auflösenden oberflächen-basierten Mittelungstechnik angepasst, welche kortikale klappbare Muster verband. Unter Einbeziehung des Atlas (64) berechneten wir die kortikalen Werte für die Dicke für folgende kortikale Strukturen: präzentraler, postzentraler, mittlerer Frontal- und oberer Frontalgyrus und parazentraler Lappen. Im fünften Experiment extrahierten wir die Werte der kortikalen Dicke von den analysierten Masken und entwarfen eine ähnliche ANCOVA (siehe Experiment 1) für die THS-Stimulationsintensitätsdaten mit dem kontinuierlichen Prädiktor „THS Intensität“ und dem within-subject Faktor „Kortex Regionen“ (5 Levels: präzentraler, postzentraler, mittlerer frontal, oberer frontal Gyri, parazentrales Lappchen). Eine zweite ANCOVA mit dem kontinuierlichen Prädiktor „qUPDRS“ und demselben within-subject-Faktor „Kortex Areale“ wurde konstruiert, um die korrelative Analyse zwischen der kortikalen Dicke und dem klinischen Ergebnis zu erschließen.

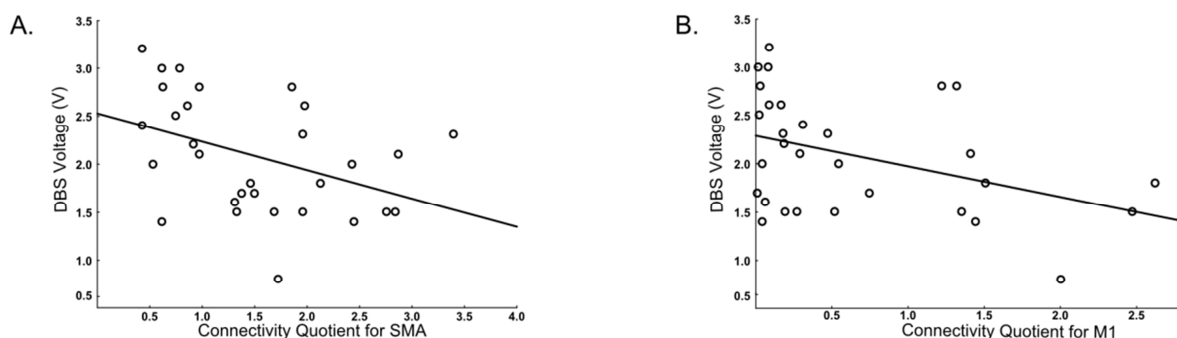
### 3. Ergebnisse

#### Klinische Ergebnisse

Der UPDRS III Punktestand verbesserte sich nach der THS im MED OFF ( $13,83 \pm 5,99$  vs.  $34,46 \pm 8,35$ ,  $t = 7,75$ ,  $p < 0,001$ ) und im MED ON Modus ( $11,54 \pm 5,77$  vs.  $17,4 \pm 9,03$ ,  $t = 2,09$ ,  $p < 0,01$ ). Der H & Y Punktestand verbesserte sich nach der THS-STN im MED OFF Zustand von  $3,8 \pm 0,78$  auf  $2,7 \pm 0,48$  ( $t = 3,76$ ,  $p < 0,01$ ) und im MED ON Zustand von  $2,75 \pm 0,54$  auf  $1,9 \pm 0,51$  ( $t = 3,59$ ,  $p < 0,01$ ). In sechs von 30 Elektrodenpositionen entschied sich der Kliniker dafür, den dritten Kontakt für die aktive Stimulation zu wählen. In allen anderen Fällen wurde der vierte Kontakt bevorzugt.

#### 3.1 Experiment 1

Die ANCOVA, welche den kontinuierlichen THS-Stimulationsintensitätsfaktor beinhaltet, offenbarte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Seed [ $F(5, 140) = 2,35$ ,  $p < 0,05$ ]. Das Zusammenwirken zwischen den Faktoren Seed und THS- Intensität war signifikant [ $F(5, 140) = 2,30$ ,  $p < 0,05$ ]. Modellkorrelationen mit dem kontinuierlichen Faktor THS-Intensität waren signifikant für die Variablen der Konnektivitätskennziffern von M1 ( $r = 0,45$ ,  $F = 7,30$ ,  $p < 0,05$ ) und SMA ( $r = 0,39$ ,  $F = 5,28$ ,  $p < 0,05$ , Abb. 2A & 2B).



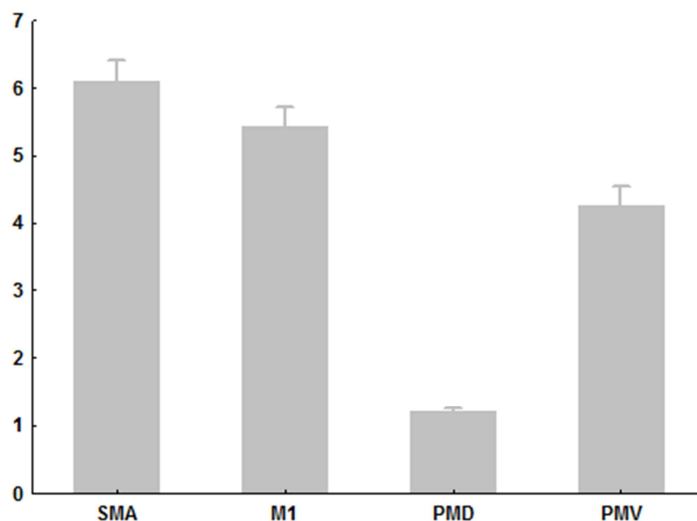
**Abbildung 2:** Korrelationsanalysen der Konnektivitätsverhältnisse von SMA (A) und M1 (B) zur Stimulationsintensität im aktiven Kontakt

Die ANCOVA, welche den kontinuierlichen Faktor qUPDRS beinhaltet, offenbarte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Seed [ $F(5, 140) = 8,81$ ,  $p < 0,05$ ], zeigte jedoch keine weiteren signifikanten Zusammenhänge unter diesen Bedingungen. Keine weiteren Konnektivitätswerte von anderen kortikalen (PMd, PMv) oder subkortikalen Regionen (GPi oder GPe) erreichten eine statistische Signifikanz in den oben beschriebenen Analysen.

## 3.2 Experiment 2

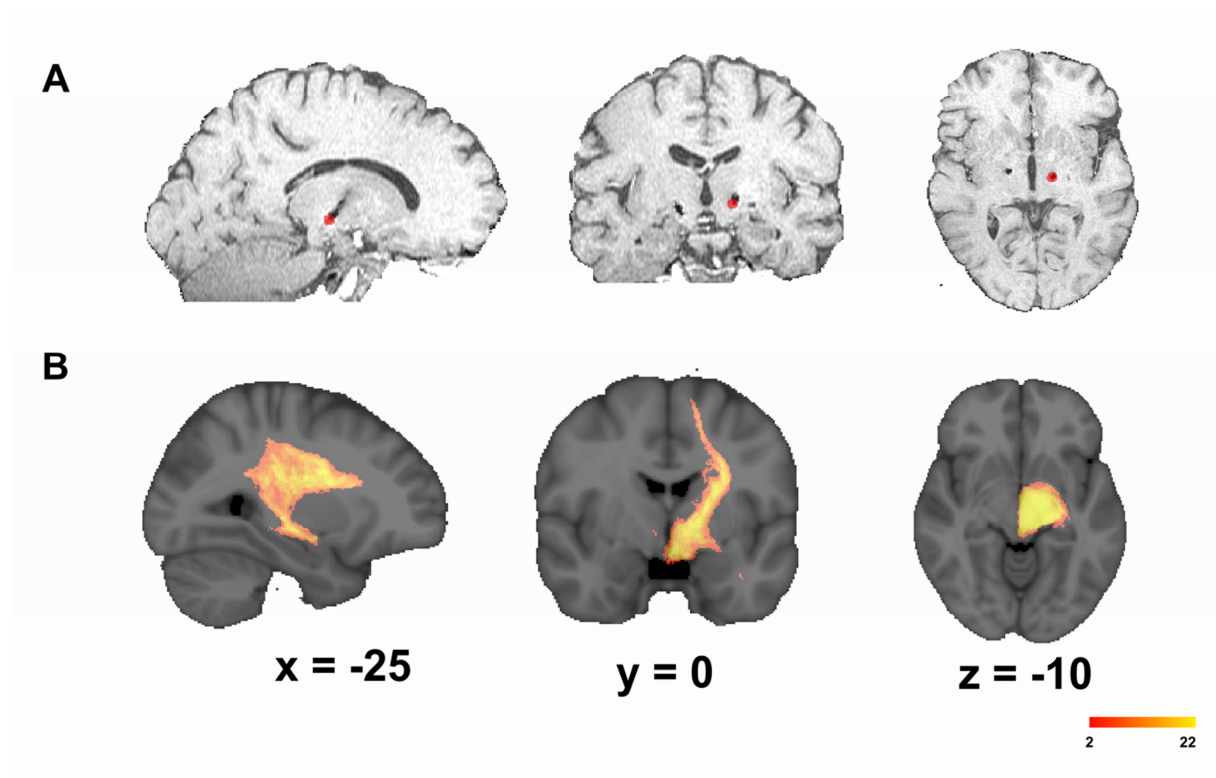
Die berechneten Analysen über die Unterschiede zwischen den durch VTA oder durch Gaußsche Masken erzeugten Trakten erbrachten in der kompletten Hirnanalyse keine signifikanten Cluster. Für die Kalkulation der Traktstärke in den kortikalen Regionen analysierten wir den VTA-generierten Trakt. Die davor gebildete ANCOVA mit den summierten kortikalen binären Nervenbahnwerten war signifikant für den Haupteffekt ROI [ $F(3, 750) = 247,76$ ,  $p < 0,001$ ]. Nachträgliche Vergleiche deckten einen Unterschied in den ROI-Mittelwerten von SMA in Bezug auf M1 ( $p < 0,01$ ), PMv ( $p < 0,001$ ) und PMd ( $p < 0,001$ ) auf. Darüber hinaus unterschieden sich die Mittelwerte in den ROI M1 signifikant von den Werten in den PMd ( $p < 0,001$ ) und PMv ( $p < 0,001$ ) (Abb. 3).

Die Balken repräsentieren die durchschnittlichen Voxelwerte für die selektierten kortikalen ROIs. M1 – primär motorischer Kortex; SMA – supplementär motorisches Gebiet; PMD –, PMV – dorsaler und ventraler prämotorischer Kortex.



**Abbildung 3:** Konnektivitätsanalysen entlang kortikaler Masken

Im Experiment 2a untersuchten wir mit Hilfe der probabilistischen Traktographie den Zusammenhang der THS-Intensität mit Konnektivitätskennziffern von M1 ( $r = 0,73$ ,  $F = 7,30$ ,  $p < 0,05$ ) und SMA ( $r = 0,8$ ,  $F = 5,28$ ,  $p < 0,05$ ). Es gab keine Zusammenhänge zu anderen Seeds (Abb. 4).

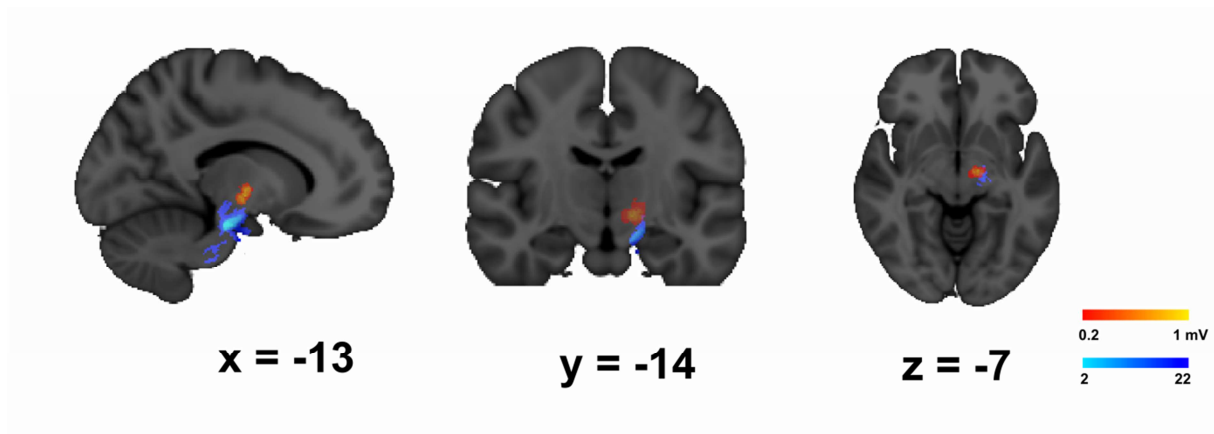


**Abbildung 4:** VTA-Methode. A. Postoperative T1-Bilder mit den VTA-Masken (rot). B. Probabilistische Traktographieergebnisse mit schematischer Präsentation des binären Trakts von VTA zu kortikalen Regionen. Farbiger Balken: Konnektivitätswerte repräsentieren die Anzahl der Subjekte mit positiven Voxel.

### 3.3 Experiment 3

Die zwei berechneten linearen Regressionsanalysen für die Konnektivitätswerte des Kortikospinaltrakts und „THS Intensität“ ( $t = -1,2$ ,  $p > 0,1$ ) und „qUPDRS“ ( $t = -0,4$ ,  $p > 0,1$ ) waren nicht signifikant. Bei der visuellen Betrachtung der probabilistischen Faserkarten und VTA-Positionen war der Kortikospinaltrakt mehr lateral positioniert und für die Elektroden in der Nachbarschaft des Trakts wurden niedrigere Stimulationsintensitäten gewählt (Abb. 5).

Schematische Präsentation des binären Kortikospinaltrakts und der Elektrodenregion. Farbiger Balken: Konnektivitätswerte repräsentieren die Zahl der Subjekte mit positiven Voxel und die jeweilige Intensität bei der effektiven Elektrode.



**Abbildung 5:** Probabilistische Traktographie Ergebnisse

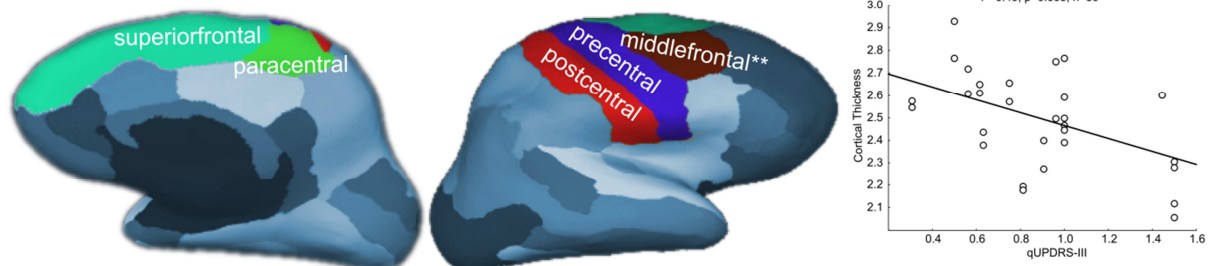
## 3.4 Experiment 4

Die Analysen der Diffusionsparameter wie FA, MD, axiale und radiale Diffusionsfähigkeit, die Wahrscheinlichkeit von überkreuzenden Fasermodellskalen und die Wahrscheinlichkeit der Haupt- (f1) und Neben- (f2) Faserrichtung zeigten keine signifikanten Zusammenhänge bezüglich des erwünschten Effektes, repräsentiert durch die Stimulationsintensität. Die Korrelationsanalyse von „qUPDRS“ und „THS Intensität“ war nicht signifikant für jeden einzelnen und für alle untersuchten Diffusionsparameter.

## 3.5 Experiment 5

Die ANCOVA, welche die Daten der kortikalen Dicke und den kontinuierlichen Faktor „THS Intensität“ beinhaltet, deckte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Kortex-Gebiet“ [ $F(4, 112) = 22,77$ ,  $p < 0,001$ ] auf. Das Zusammenspiel zwischen den Faktoren Kortex-Gebiet und THS-Intensität hat keine Signifikanz erreicht [ $F(4, 112) = 0,66$ ,  $p > 0,05$ ]. Die ANCOVA, welche die Daten der kortikalen Dicke und den kontinuierlichen Faktor „qUPDRS“ beinhaltet, deckte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Kortex-Gebiet“ [ $F(4, 112) = 49,7$ ,  $p < 0,001$ ] auf. Darüber hinaus war das Zusammenspiel zwischen den Faktoren „Kortex-Gebiet“ und „qUPDRS“ hoch signifikant [ $F(4, 112) = 3,56$ ,  $p < 0,001$ ]. Das klinische Ergebnis oder die Veränderung der postoperativen UPDRS III zum Ausgangspunkttestand korrelierte eindeutig mit den Werten der kortikalen Dicke im mittleren Frontalgyrus ( $r = 0,49$ ,  $F = 8,92$ ,  $p < 0,01$ , Abb. 6).





**Abbildung 6:** Korrelationsanalyse der kortikalen Dicke und der Quotienten von post- zu präoperativen UPDRS-Punkten (qUPDRS)

Weitere Zusammenhänge von „qUPDRS“ und Werten der kortikalen Dicke präsentierten nach Korrekturen für mehrere Vergleiche lediglich statistische Trends im präzentralen ( $r = 0,30$ ,  $F = 2,90$ ,  $p < 0,1$ ) und im mittleren superiorfrontalen Gyrus ( $r = 0,49$ ,  $F = 8,92$ ,  $p < 0,01$ ). Die Zusammenhänge zwischen den Werten der kortikalen Dicke des postzentralen Gyrus und dem parazentralen Lappen waren nicht signifikant.

## 4. Diskussion

Mit der Anwendung der Diffusions-Magnetresonanz-Bildgebung zeigen wir, dass die Konnektivitäts-Muster der probabilistischen Traktographie von M1 und SMA gut die Ergebnisse der THS bei Patienten mit IPS erklären. Patienten mit stärkeren Verbindungen der Leitungsbahnen M1 und SMA haben besser auf die THS angesprochen. Die Konnektivitätsprofile könnten das Ansprechen auf diese Therapieform vorhersagen, aber auch Hinweise über das mögliche klinische Ergebnis nach der THS geben. Die präsentierten Zusammenhänge waren spezifisch für die Netzwerkbahnen M1 und SMA und für Stimulationspunkte im STN und nicht signifikant für die weiter untersuchten Trakte zum ventralen oder dorsalen prämotorischen Kortex oder dem internen oder externen Globus Pallidus. M1 und SMA präsentierten das stärkste Konnektivitätsprofil der untersuchten prämotorischen und motorischen kortikalen Regionen zu der stimulierten Seite.

Beim Betrachten der kortikalen Dicke als Parameter von mikrostruktureller Integrität und Netzwerkkonnektivität konnten wir zeigen, dass die klinischen Ergebnisse der THS in hohem Maße von den Eigenschaften der grauen Substanz im mittleren frontal, präzentralen und im superiorfrontalen Gyrus abhängen. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Ergebnissen der probabilistischen Traktographie überein und unterstreichen die Hypothese, dass eine Integrität der kortikalen motorischen und prämotorischen Gebiete und deren subkortikale Verbindungen essentiell für den klinischen Effekt von THS sind. Die Parameter der Mikrostruktur auf der Elektroden-seite korrelierten nicht mit dem klinischen Ergebnis oder mit den analysierten Stimulationsparametern. Darüber hinaus haben weder die volumetrischen Daten der möglichen subkortikalen Ziele das klinische Ergebnis vorausgesagt noch die optimalen Stimulationsparameter.

### 4.1 Probabilistische Traktographie

Das Hauptziel dieser Studie war, ein anatomisches Netzwerk zu rekonstruieren, modelliert durch die THS. Wir zeigen, dass die Projektionen der Stimulationsseite zu SMA und M1 substantiell für die Netzwerkeffekte der THS sind. Bisher ist wenig über die systemischen Mechanismen der THS bekannt. Wichtige Daten über mögliche Netzwerk-Interaktionen wurden durch metabolische Bilderstudien gewonnen. Unter Verwendung der Positronen-Emissions-Tomographie wurde eine THS abhängige Reduktion von regionalem, zerebralem Blutfluss gezeigt, bilateral, hauptsächlich im frontalen, aber auch im parietalen und temporalen Kortex und zunehmend im Mittelhirn, Globus pallidus und Thalamus (65). Während einer Bewegungsausführung wurde ein weiterer metabolischer Aktivitätswechsel in der SMA als Reaktion auf die THS nachgewiesen (66). Eine weitere kürzlich erfolgte Studie

hatte zum Ergebnis, dass bilaterale THS assoziiert wurde mit verminderter Speicherglukose-Verwertung im primären motorischen Kortex und im präfrontalen Kortex (67). Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die beobachtete stimulations-induzierte Stoffwechselreduzierung im frontalen Kortex eine Reduktion in den abnormal synchronisierten Oszillationen der motorischen, kortikalen und neuronalen Aktivität reflektieren könnte, deren Auftreten unter Antiparkinsonbehandlung erwartet wurde (67).

Spezifische Oszillationen im Betaband (13 – 30 Hz) und ihre THS abhängige Modulation durch das basalganglionäre-thalamokortikale Netzwerk könnten hauptsächlich zu der Pathophysiologie von IPS und den Effekten der THS beitragen (68, 69). Unsere Daten sind im Einklang mit der möglichen Einbeziehung von M1 und SMA-Verbindungen zu oder von THS-Stimulationsseiten als Wege von wieder eintretenden Schleifen, in welchen die pathologischen Oszillationen kreisen. Der beschriebene entsprechende Effekt auf die Stimulationsintensität ist negativ.

In Anlehnung daran könnte man sich vorstellen, dass ein starkes Konnektivitätsmuster der Leitungsbahnen SMA, M1 und der stimulierten Seite eingeschlossene, kleinere Stromstärkeintensitäten benötigen, um dafür genutzt zu werden, die Aktivität zu unterdrücken und den Informationsfluss zu unterbrechen (70).

Die direkte Beteiligung des primär motorischen Kortex für die Effekte der THS wurde in folgenden zwei Studien demonstriert. Li et al. (2007) zeigten, dass durch die THS induzierten antidromen Spikes in der Lamina V der Pyramidenzellen eine gedämpfte Oszillation von lokalen Feldpotentialen im Kortex triggerten, mit einer resonanten Frequenz ungefähr bei 120 Hz (71). Gradinaru et al. (2009) demonstrierten dann mit optogenetischen und solid-state Optics, dass die direkte Aktivierung der kortikalen Afferenzen, von M1- auf die STN-Region projizierend, explizit mit therapeutischem Nutzen assoziiert wurde (11). Wichtige Daten über die Rolle des Motorkortex auf die Effekte der THS lieferte eine neue Studie, die mithilfe optogenetischer Techniken an Ratten mit Parkinson-Syndrom die Netzwerkaktivität untersuchte (76). Diese Studie belegte, dass der korrigierende Prozess auf dem Kortex stattfindet, wo stochastische antidrome Spikes, entstehend durch STN, direkt die Wahrscheinlichkeit des Feuerns der kortikofugalen Neuronen verändern, die Dominanz des Betarhythmus zerstören (72). Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studien gemeinsam mit unseren probabilistischen und strukturellen Daten den Schluss nahe legen, dass STN-THS spezifisch die M1-STN- und SMA-STN-Verbindungen verändert, entweder über den hyperdirekten Weg oder über funktionell verwandte Verbindungen, die das gesamte Kortiko-Basalganglien-Netzwerk und die pathologische Aktivität normalisiert. Unserer Ansicht nach erklären die übereinstimmenden Hinweise der Stimulationsparameter

und der Konnektivitätswerte die Fasertraktintegrität und die veränderten Verbindungsprofile zu motorischen und prämotorischen Gebieten durch die THS. Unsere Ergebnisse werden durch existierende Konnektivitätsdaten unterstützt, welche, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine gesteigerte kortikale Verbindung zum STN via hyperdirektes Traktgebiet bei parkinsonschen Primaten zeigen (73). Stärkere strukturelle Verbindungen in diesen Bereichen könnten darüber hinaus die Basis für Oszillationen sein, welchen durch die THS entgegen gewirkt werden muss.

In unserem zweiten Experiment streben wir einerseits eine komplette Gehirn- Analyse ohne Einschränkungen zu vorselektierten ROIs an. Andererseits wollen wir mit einer zweiten Methode die lokale Region definieren, zielgerichtet durch die aktiven Elektroden. Wir streben danach, eine verzerrte starre Auswahl dieses Gebietes zu verringern. Darüber hinaus charakterisieren wir mittels der durchgeführten Berechnungen die Stärke der kortikalen Konnektivitätsmuster entlang der kortikalen ROIs. Es gab keine Unterschiede zwischen den durch VTA oder Gaußschen Masken generierten Trakten, daher konnten wir die hergestellten Trakte reproduzieren. Da nur elf von 15 untersuchten Patienten komplette Datensätze der VTA-Generation hatten, konnten wir die lokalen und systemischen Netzwerkeigenschaften für beide Methoden nicht vollständig vergleichen. Da sich keine Unterschiede zwischen den erzielten Bahnen in den Analysen gezeigt haben, sind beide Methoden möglicherweise vergleichbar. Das Interessante dieser Herangehensweise war der Vergleich der Traktstärke in den analysierten kortikalen Gebieten. Alle untersuchten kortikalen Gebiete sind wichtige Bestandteile des motorischen Kontrollsystems und präsentieren STN-Projektionen (12, 74, 75). In dieser Studie konnten wir sowohl direkte Projektionen zu oder von Elektrodenregionen hauptsächlich zu kortikalen M1- und SMA-Regionen bestätigen. Schwächere Konnektivitätsprofile wurden in PMd und PMv gefunden. Die Daten von direkten Projektionen zwischen primärem Motorkortex und prämotorischen Gebieten und STN-Regionen beim Menschen sind rar. Bei Primaten wurde gezeigt, dass die STN-Region somatotopisch organisierte Inputs von M1 und SMA erhält (74). Darüber hinaus erhalten Zonen Projektionen von PMd und PMv durch die hyperdirekten kortikosubthalamischen Wege, welche meist in medialen Aspekten des STN lokalisiert sind und erheblich die Verbindungen von SMA überlappen, wohingegen die terminale Zone der M1 mehr im lateralen Teil des STN gelegen ist (74). Unsere Ergebnisse sprechen für stärkere M1- und SMA-Verbindungen zur STN-Region mit einer möglichen Überlappung mit den PMv-Inputs. Die strukturelle Konvergenz der untersuchten Wege, zusammen mit den Ergebnissen unserer vorherigen Experimente, spricht dafür, dass die Zonen funktionell mit den Effekten der THS verbunden sind. Die Rolle dieser Bahnen in der systemischen, visuell-sensorischen und räumlich-motorischen Programmintegration, wie auch die intrinsische versus extrinsische Bewegungsgeneration,

sind nur einige der motorischen Kontrollfunktionen, in welche diese Netzwerke physiologisch involviert sind. Bei Parkinsonpatienten mit THS könnte sich das klinische Ergebnis durch eine Veränderung dieser Bahnen verbessern (76).

### 4.2 Kortikale Dicke und klinische Auswirkung

Wir untersuchten die Unterschiede der UPDRS-Daten von prä- und postoperativen Ergebnispunkten und glichen diese Daten mit Parametern der Konnektivität und lokalen Mikrostruktur ab. Die THS optimiert deutlich die klinischen Symptome. Der UPDRS III Punktestand verbesserte sich. Für unsere Analysen wählten wir den Quotienten der präoperativen und postoperativen Ergebnisse. Diese Vorgehensweise erlaubt eine Reduktion der individuellen Variationen und eine gute Einschätzung der Stimulationseffekte nach der THS. Die klinische Verbesserung nach THS korrelierte mit den Werten der kortikalen Dicke vom mittleren, präzentralen- und superiorfrontalen Gyrus und nicht mit dem postzentralen Gyrus oder parazentralen Lappen, welche eine topographische Spezifität der Effekte suggeriert. Deshalb hatten Patienten mit einer Atrophie in den frontalen Gebieten ein klinisch schlechteres Ergebnis im Vergleich zu den Patienten mit intakter kortikaler Morphologie. Voxel basierte morphometrische Studien und die Analysen der kortikalen Dicke zeigten eine kortikale Atrophie in frontotemporalen Regionen, assoziiert mit einem IPS-degenerativen Prozess (77, 78). Die Verteilung der kortikalen Verdünnung ist überlappend mit den Gebieten, in denen kortikale Lewykörperchen und Lewyneuriten gefunden werden, welche aber bislang überwiegend in temporalen Regionen gezeigt wurden (79). Diese Veränderungen werden hauptsächlich kognitiven Beeinträchtigungen zugeschrieben und konnten nur in einem späteren Stadium der Erkrankung belegt werden (79, 80). Mit dem Fortschreiten der analysierenden Techniken wurde die kortikale Verdünnung bei Parkinsonpatienten in weiteren Gebieten mit expliziter Beteiligung des frontalen Kortex nachgewiesen (77). Unsere Daten bringen diese morphologischen Veränderungen in einen neuen Rahmen und betonen die Rolle der Integrität dieses Netzwerkes von weißer als auch von grauer Masse für eine signifikante Verbesserung nach THS.

### 4.3 Die Rolle des Kortikospinaltrakts

Ein wichtiger Punkt für die Diskussion der THS-Effekte im Licht der gezeigten Ergebnisse ist die mögliche direkte Aktivierung der Pyramidenbahnfasern, welche die Bradykinesie und Akinese verschlechtern und das klinische Ergebnis und UPDRS beeinflussen könnten (81). Da beide Regionen M1 und SMA umfangreiche kortikospinale Projektionen präsentieren, konnte ihre Bedeutung auf die Effekte der THS nicht ganz ausgeschlossen werden. Nichtsdestotrotz sind die benachbarten untersuchten prämotorischen Gebiete (PMd und PMv) der M1- und SMA-Quellen ähnlich der dicht anliegenden kortikospinalen Projektionen (82,

83). Die Konnektivitätsanalysen dieser Regionen zur Elektroden­seite bildeten keine entsprechenden Verbindungen ab. Des Weiteren würde eine direkte Stimulation der Pyramidenbahn kraniale oder spinale Motorneuronen aktivieren und zu Muskelkon­traktionen führen, was bei keinem unserer Patienten der Fall war.

### 4.4 Volumetrische Daten und Diffusionsparameter

Des Weiteren strebten wir in dieser Studie danach, volumetrische Eigenschaften der subkortikalen Strukturen, welche den klinischen Erfolg oder die Stimulationsparameter nach der THS erklären könnten, zu identifizieren. Da der Volumenverlust grauer Materie in morphometrischen Studien unter anderem im Thalamus, Ncl. Caudatus und Putamen (84, 85) gezeigt wurde und bilaterale Projektionen von prämotorischem und motorischem Kortex zu diesen subkortikalen Strukturen existieren, inkludierten wir diese Regionen in unsere Analysen. Es gab keine Zusammenhänge zwischen dem klinischen Erfolg bzw. den Stimulationsparametern und den Volumendaten. Da direkte Zusammenhänge der kortikalen Stärke und der subkortikalen Volumenstruktur gezeigt wurden (42, 86) und dieser Quotient als zulässiger Konnektivitäts- oder Netzwerkorganisationsmarker (87) betrachtet wurde, runden die komplementären volumetrischen Analysen die Hypothese der Studie ab und betonen die Bedeutung der kortikalen Strukturen für die THS. In einem weiteren Schritt fokussierten wir mikrostrukturelle Eigenschaften, welche durch DTI aufgedeckt wurden. Letzte Studien unter Verwendung von DTI wiesen bisher ein gestörtes, lokales, architektonisches Netzwerk in der Substantia Nigra, in striatalen Kreisen und subkortikalen Gebieten bei IPS nach (88-90) und betonten die wichtige Rolle dieser Bildertechnik in der Erläuterung der Netzwerk-Pathophysiologie der IPS in vivo. Die durchgeführten Analysen der Diffusionsparameter und die angewandten postoperativen Stimulationsparameter oder die klinischen Ergebnisse offenbarten keine signifikanten Wechselwirkungen. Obwohl wir primär annahmen, dass die biologischen Eigenschaften des Gewebes im Gebiet der aktiven Elektrode die Stimulationsparameter voraussagen könnten, war dies für unsere Daten nicht der Fall. Hier nehmen wir an, dass weniger die lokalen Gewebeeigenschaften auf der Stimulationsseite die entsprechenden Informationen auf die Effekte der STN-THS liefern, sondern vielmehr die Integrität des komplett modulierten Netzwerkes. Die untersuchten Parameter (FA, MD, etc.) sind hoch verlässliche mikrostrukturelle Marker, die sogar kleine Schwankungen von lokalen, strukturellen Konnektivitätsveränderungen darstellen oder individuelle Unterschiede der physiologischen und pathologischen Verhaltensmuster reflektieren. Da diese Zusammenhänge nicht gefunden wurden, verstärkt sich zusätzlich unsere Hypothese, dass die systemischen und die kortikalen Netzwerkverbindungen und weniger die lokalen Netzwerkverbindungen die primär für die THS sind.

## **5. Fazit**

Schlussfolgernd zeigen unsere Daten, dass die Effekte der Tiefenhirnstimulation bei IPS eindeutig von den Charakteristika der neuronalen Netzwerke abhängen, insbesondere von den Verbindungen der zu stimulierenden Areale zu motorischen und prämotorischen Regionen. Die diffusionsgewichtete Bildgebung und Untersuchungen der kortikalen mikrostrukturellen Integrität sind wichtige Instrumente, welche genutzt werden können, um die Operationsplanung der THS zu optimieren und die erreichten systemischen Effekte zu verbessern.

## 6. Zusammenfassung

### 6.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Die Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus zählt zur Standardtherapie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Dennoch sind die direkten Mechanismen der Tiefenhirnstimulation kaum beschrieben. Um ihren systemischen Mechanismen zu verdeutlichen, verfolgten wir ein multidisziplinäres Verfahren mittels präoperativer hoch aufgelöster Diffusions-Bildgebungsdaten und postoperativer Analysen der Elektrodenpositionen, klinischen Ergebnissen und Stimulationsparametern.

In unserer Studie wurden fünfzehn Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom aufgenommen, welche für die Tiefenhirnstimulationstherapie ausgewählt wurden. Alle Patienten unterzogen sich präoperativ einem vollständigem 3T MRT mit T1- und DTI-Sequenzen, gefolgt von einem postoperativen T1-MRT mit 1,5 Tesla. Im Anschluss wurde die probabilistische Traktographie aus kortikaler (primärer Motor-, dorsaler und ventraler prämotorischer und supplementär motorischer Kortex) und aus subkortikaler Ebene (Gl.pallidus internus und externus) gestartet und zu Zielarealen weiter geleitet, welche durch die Elektroden der THS-Kontakte dargestellt waren. Die probabilistische Traktographie, oder auch Fiber Tracking genannt, ist ein Verfahren zur Darstellung der Verläufe von Faserbündeln. Hierbei handelt es sich um dreidimensionale Liniendarstellungen, deren Verlauf die Richtung des größten Diffusionskoeffizienten zeigt (35). Darüber hinaus wurden die mikrostrukturellen Eigenschaften in Bezug auf postoperative Tiefenhirnstimulationsparameter analysiert, welche von den Diffusionsparametern in den Interessensbereichen (ROI), in den aktiven Elektroden, abgeleitet wurden.

Diffusions-Tensor-Bildgebung und probabilistische Traktographieanalysen deckten eine negative lineare Korrelation zwischen der postoperativen THS-Stimulationsintensität im aktiven Kontakt und dem Konnektivitätsprofil des primären Motorkortex und des supplementär motorischen Kortex auf. Das bedeutet, je stärker die Verbindungen der Leitungsbahnen des primären Motorkortex und des supplementär motorischen Kortex zum STN ausgeprägt sind, desto optimaler das klinische motorische Ansprechen ausfällt. Bei den Untersuchungen der mikrostrukturellen Eigenschaften in Bezug auf postoperative Tiefenhirnstimulationsparameter zeigte sich eine Korrelation zwischen der klinischen Verbesserung nach THS mit den Werten der kortikalen Dicke im frontalen Kortex. Es gab keine Zusammenhänge zwischen den klinischen Ergebnissen und den Stimulationsparametern sowie den volumetrischen Daten.



Schlussfolgernd legen die Ergebnisse unserer Analysen nahe, dass die Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus, in den stimulierten Gebieten, neuromodulatorischen Einfluss auf die neuronalen Bahnverläufe zwischen dem primären Motorkortex und dem supplementär-motorischem Kortex ausübt. Die mikrostrukturelle Integrität dieser Regionen könnte die postoperativen Einstellungen der Stimulationsparameter voraussagen. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung, probabilistische Traktographie und mikrostrukturelle Gewebedaten sind vielversprechende Werkzeuge zur Verfeinerung der Zielbestimmung der Tiefenhirnstimulation und dienen dem besseren Verständnis der angestrebten systemischen Effekte.

### 6.2 Summary

While deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improve significantly motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease, the direct mechanisms of deep brain stimulation are poorly understood. To elucidate the systemic mechanisms of deep brain stimulation, we pursued a multidisciplinary approach using preoperative high resolution T1 and diffusion-tensor-imaging and postoperative analysis of electrode positions, clinical outcome and stimulation parameters.

In our study we included 15 patients with IPS selected for deep brain stimulation treatment. All patients got an MRI preoperative with T1 and DTI images at 3 Tesla and postoperative T1 images at 1, 5 Tesla. After that probabilistic tractography was run from subcortical- (Globus pallidus internus and externus) and cortical seeds (primary motor-, M1,dorsal- and ventral-premotor- and supplementary motor cortex) to targets represented by active deep brain stimulation contacts. Probabilistic tractography is a technique to visualize and quantify the integrity of white matter fibretracks. Further we analyzed microstructural properties, as derived from diffusion parameters in regions of interest at active contacts in relation to postoperative deep brain stimulation outcome and parameters.

Our analysis revealed a negative linear correlation of the postoperative deep brain stimulation current voltage at the active contacts with the connectivity profiles from primary motor cortex and supplementary motor area. In our study we found no consistent dependency of the analyzed clinical data neither on the connectivity of the other studied pathways nor on the microstructure at the active electrode position. Conversely the white matter integrity represented by fractional anisotropy- and probability of major fiber directions values in the stimulated regions predicted the postoperative amendment of deep brain stimulation-current voltage.

All in all our data suggests that deep brain stimulation of subthalamic nucleus might neuromodulatory interfere with pathways connecting primary motor cortex and

supplementary motor cortex with stimulated areas. Microstructural integrity of these regions could predict the postoperative adjustment of stimulation parameters. Diffusion tensor imaging and tractography are promising tools that might refine deep brain stimulation targeting and elucidate the achieved effects.

## Literaturverzeichnis

1. Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN 5th ed. Stuttgart: Thieme 2012.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):896-908.
3. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2013;12(1):37-44.
4. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2012;11(2):140-9.
5. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79(1):55-65.
6. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 1):132-45.
7. McIntyre CC, Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of disease*. 2010;38(3):329-37.
8. Montgomery EB, Jr., Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(3):388-407.
9. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental brain research*. 2004;156(3):274-81.
10. Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(25):8743-51.

11. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science*. 2009;324(5925):354-9.
12. Brunenberg EJ, Moeskops P, Backes WH, Pollo C, Cammoun L, Vilanova A, et al. Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PloS one*. 2012;7(6):e39061.
13. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5925):354-9.
14. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research*. 2002;43(2):111-7.
15. Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Lippka Y, Selvakumar D, et al. Inhibition of NAMPT pathway by FK866 activates the function of p53 in HEK293T cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;424(3):371-7.
16. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S11-26.
19. Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2003;53 Suppl 3:S49-58; discussion S-60.
20. Kapp W. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1992;38:1-6.
21. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the neurological sciences*. 1973;20(4):415-55.
22. Riederer P, Wuketich S. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *Journal of neural transmission*. 1976;38(3-4):277-301.

23. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
24. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(15):1931-8.
25. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26 Suppl 3:S2-41.
26. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2004;21(1):6-17.
27. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology*. 2009;8(1):67-81.
28. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.
29. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(22):2077-91.
30. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet neurology*. 2010;9(6):581-91.
31. Le Bihan D, Turner R, Moonen CT, Pekar J. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1991;1(1):7-28.
32. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, Collins AG, Oatridge A, Pennock JM, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical,

- anatomic, and pathologic considerations. *Journal of computer assisted tomography*. 1991;15(1):1-18.
33. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36(6):893-906.
34. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177(2):401-5.
35. Xue R, van Zijl PC, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;42(6):1123-7.
36. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews*. 1995;20(1):91-127.
37. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*. 1990;13(7):266-71.
38. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*. 1986;9:357-81.
39. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *NeuroImage*. 2007;34(2):661-70.
40. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):435-55.
41. Jbabdi S, Behrens TE, Smith SM. Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *NeuroImage*. 2010;49(1):249-56.
42. Bernhardt BC, Rozen DA, Worsley KJ, Evans AC, Bernasconi N, Bernasconi A. Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: insights from MRI-based morphometric correlation analysis. *NeuroImage*. 2009;46(2):373-81.
43. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(20):11050-5.

44. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Potter M, Pinsker MO, Bartussek J, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 6):1608-25.
45. Schrader B, Hamel W, Weinert D, Mehdorn HM. Documentation of electrode localization. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17 Suppl 3:S167-74.
46. Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain research*. 1975;98(3):417-40.
47. Butson CR, Maks CB, McIntyre CC. Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(2):447-54.
48. Butson CR, McIntyre CC. Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2005;116(10):2490-500.
49. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, Wolgamuth B, McIntyre CC. Probabilistic analysis of activation volumes generated during deep brain stimulation. *NeuroImage*. 2011;54(3):2096-104.
50. Frankemolle AM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, et al. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 3):746-61.
51. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007a;34(1):144-55.
52. Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, Vaillancourt DE. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis. *NeuroImage*. 2006;31(4):1453-74.
53. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Ulug AM, Voss HU, Bressman SB, et al. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(31):9740-7.

54. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human brain mapping*. 2009;30(9):2907-26.
55. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage*. 1995;2(2):89-101.
56. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping*. 2000;10(3):120-31.
57. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007b;34(1):144-55.
58. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(5):1077-88.
59. Boorman ED, O'Shea J, Sebastian C, Rushworth MF, Johansen-Berg H. Individual differences in white-matter microstructure reflect variation in functional connectivity during choice. *Current biology : CB*. 2007;17(16):1426-31.
60. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human brain mapping*. 2002;15(1):1-25.
61. Jbabdi S, Woolrich MW, Andersson JL, Behrens TE. A Bayesian framework for global tractography. *NeuroImage*. 2007;37(1):116-29.
62. Yamada K, Sakai K, Hoogenraad FG, Holthuizen R, Akazawa K, Ito H, et al. Multitensor tractography enables better depiction of motor pathways: initial clinical experience using diffusion-weighted MR imaging with standard b-value. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(9):1668-73.
63. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*. 1999;9(2):195-207.



64. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006;31(3):968-80.
65. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, et al. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*. 2003;61(6):816-21.
66. Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, Bakay R, Delong M, Vitek J, et al. Normalizing motor-related brain activity: subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(8):1192-9.
67. Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 10):2667-78.
68. Kühn AA, Kempf F, Brücke C, Doyle LG, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory  $\beta$  activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(24):6165-73.
69. Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J, et al. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci*. 2004;24(15496658):9240-3.
70. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(3):378-87.
71. Li Q, Ke Y, Chan DC, Qian ZM, Yung KK, Ko H, et al. Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron*. 2012;76(5):1030-41.
72. Li Q, Ke Y, Chan DCW, Qian ZM, Yung KKL, Ko H, et al. Therapeutic Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Rats Directly Influences Motor Cortex. *Neuron*. 2012;76(5):1030-41.
73. Moran A, Stein E, Tischler H, Bar-Gad I. Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiology of disease*. 2012;45(1):583-90.

74. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(8):2671-83.
75. Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M. Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neuroscience letters*. 1997;239(1):13-6.
76. Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Reyns N, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 2):408-19.
77. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(14):1746-53.
78. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(4):496-9.
79. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):224-9.
80. Summerfield C, Junque C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gomez-Anson B, Marti MJ, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Archives of neurology*. 2005;62(2):281-5.
81. Xu W, Miocinovic S, Zhang J, Baker KB, McIntyre CC, Vitek JL. Dissociation of motor symptoms during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in the region of the internal capsule. *Experimental neurology*. 2011;228(2):294-7.
82. Luppino G, Rizzolatti G. The Organization of the Frontal Motor Cortex. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 2000;15:219-24.

83. Tokuno H, Nambu A. Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: An electrophysiological study in the macaque monkey. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2000;10(1):58-68.
84. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 4):791-800.
85. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology*. 2003;61(9):1191-5.
86. Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, et al. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *NeuroImage*. 2006;31(3):993-1003.
87. Rykhlevskaia E, Gratton G, Fabiani M. Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: a review. *Psychophysiology*. 2008;45(2):173-87.
88. Chan LL, Rumpel H, Yap K, Lee E, Loo HV, Ho GL, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(12):1383-6.
89. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Zhou XJ, Little DM. Effects of aging on the ventral and dorsal substantia nigra using diffusion tensor imaging. *Neurobiology of aging*. 2012;33(1):35-42.
90. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(3):481-4.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel eingesetzt habe. Des Weiteren versichere ich, dass die vorliegende Dissertation weder ganz noch zum Teil an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen hat.

Kiel, den 25.06.2016

---

Julia Munz

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Julia Munz
Geburtsdatum und -ort:	21.03.1984 in Backnang
Familienstand:	Ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

### Werdegang

10/2015 bis dato	Assistenzärztin in der Herz-Gefäßchirurgie UKSH
08/2013 bis dato	Geburt und Betreuung meines Sohnes Noah Munz
11/2010 – 06/2016	Beginn der Promotion: Untersuchungen der für die Tiefenhirnstimulation relevanten Effekte bei Patienten mit Morbus Parkinson
03/2009 – 05/2013	2. Staatsexamen Humanmedizin (Uni Kiel)
10/2005 – 09/2008	1. Staatsexamen Humanmedizin (Uni Marburg)
08/2004 - 09/2005	Au Pair in den USA
09/1994 – 07/2004	Abitur (Limes Gymnasium Welzheim)
09/1990 – 07/1994	Grundschule (Bürgelschule Welzheim)

### Publikation

Groppa S, Granert O, Paktas B, Munz J, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Elucidating the systemic effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease with diffusion tensor imaging (DTI). Klinische Neurophysiologie. 2012; 43- V049.